

Aus der WE Anatomie der Freien Universität Berlin
Direktor: Prof. Dr. med. Willy Schwarz

Elektronenmikroskopische
Untersuchung über den Einfluß von
Atropin auf das exokrine Pankreas-
gewebe der Ratte

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Müller, Heinrich
aus Sandhorst

1976



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543104_0028

Aus der WE Anatomie der Freien Universität Berlin
Direktor: Prof. Dr. med. Willy Schwarz

Elektronenmikroskopische
Untersuchung über den Einfluß von
Atropin auf das exokrine Pankreas-
gewebe der Ratte

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Müller, Heinrich
aus Sandhorst

Referent: Professor Dr. med. Willy Schwarz

Korreferent: Professor Dr. med. Hans-Joachim Merker



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 30. Juni 1976

Meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	4
Material und Methoden	13
Befunde	15
Diskussion	18
Zusammenfassung	22
Bildmaterial	24
Literaturverzeichnis	33

Einleitung

A. Histologische Bemerkungen über das exokrine Pankreas

Das exokrine Pankreas ist eine rein seröse Drüse mit azinösen Endstücken. Die Azini bestehen aus einer einfachen Lage epithelialer Zellen, die auf einer Basalmembran sitzen und deren apikale Anteile ein zentrales Drüsenlumen bilden. Die Drüsenlumina kommunizieren mit langen Schaltstücken, welche direkt - ohne Zwischenschaltung von Streifenstücken - in die großen Ausführungsgänge münden. In den Azini des exokrinen Pankreasgewebes treten die sogenannten zentroazinären Zellen auf. Sie stellen die ersten Zellen der schon im Azinusboden beginnenden Schaltstücke dar.

Die Azinuszelle zeichnet sich lichtmikroskopisch basal durch einen intensiv basophilen Ergastoplasmabezirk aus. In Basisnähe liegt der Kern, an den sich das rauhe Endoplasmatische Retikulum unter Bildung eines perinukleären Raumes anschließt. Der Raum oberhalb des Zellkerns wird vom Golgi-Komplex eingenommen. Die Mitochondrien sind vom Cristatyp und finden sich über die ganze Zelle verteilt. Im apikalen Teil des Zytoplasmas liegen eine große Anzahl azidophiler Zymogengranula. Das Plasmalemm der Azinuszelle besitzt in das Azinusboden hineinragende Mikrovilli (1,2,3).

B. Zur Physiologie des exokrinen Pankreas

1. Die wichtigsten organischen und anorganischen Substanzen des Pankreassaftes

Der Pankreassaft ist reich an Enzymen und Enzymvorstufen. Er enthält vor allem Zymogene von Proteasen und Peptidasen wie Trypsinogen, Chymotrypsinogen und Carboxypeptidasen, in geringerer Menge Amylase, Lipase, Phospholipase u.a. Diese Verdauungsenzyme werden von den Azinuszellen synthetisiert und später sezerniert. Bikarbonat und Chlor machen den größten Teil der Anionen aus; als Kationen finden sich Natrium, Kalium, Calcium und in geringen Mengen Magnesium im Pankreassaft. Wasser und diese Ionen werden hauptsächlich von den Gangepithelien, Schaltstück- und zentroazinären Zellen sezerniert und nur zu einem geringen Teil von den Azinuszellen (4, 5, 6).

2. Auslösung der Sekretion

Im Unterschied zum Magen ist die Pankreassekretion intermittierend (7). Sie ist abhängig von nervalen, intestinalen und hormonalen Reizen (4) und läßt sich in drei Phasen einteilen.

Psychische Phase: Für diese Phase ist eine erhaltene vagale Innervation Voraussetzung. Bei Vagusstimulation wird Magensäure frei. Sobald der saure Mageninhalt in

das Duodenum eintritt, führt er dort zu einer Freisetzung von Sekretin. Außerdem folgt auf eine Vagusreizung eine Gastrinausschüttung im Pylorusbereich des Magens. Das Gastrin hat eine chemische Ähnlichkeit mit dem Sekretionshormon Pankreozymin (= Cholezystokinin) und wirkt stimulierend auf die Enzymausschüttung. Schließlich führt noch die vagale Ausschüttung von Acetylcholin aus den postganglionären vagalen Fasern zu einer Stimulation des exokrinen Pankreas. Die parasympatischen Ganglien befinden sich innerhalb des Organs. Ihre postganglionären Fasern reichen bis direkt an die Azinuszellen heran, so daß das Acetylcholin als Transmitter an die exokrinen Pankreaszellen gelangt.

Gastrische Phase: Maßgeblich ist dabei der Dehnungsreiz des Magens. Die Magendehnung verursacht vago-vagale Reflexe, welche die Pankreassekretion steigern. Damit ist auch in der gastrischen Phase der Vagus der eigentliche Stimulator.

Intestinale Phase: Sie wird ausgelöst durch die Freisetzung der Gewebshormone Sekretin und Pankreozymin, sobald nämlich Magensäure oder Speise die Dünndarmschleimhaut erreichen. Sie ist unabhängig von nervösen Verbindungen zum Darm (8, 9, 10).

Pankreozymin ist (neben Gastrin und Vagusreizung) hauptsächlich für die Enzym-, weniger für die Wasser- und Chloridsekretion verantwortlich. Sekretin hingegen führt zu einer starken Wasser-, Bikarbonat- und Chloridausscheidung des exokrinen Pankreas und beeinflusst die Enzymausscheidung kaum (5, 6).

C. Synthese der Sekretenzyme

Als Proteine unterliegen die Sekretenzyme bei ihrer Bildung den Gesetzen der Proteinbiosynthese. Die Voraussetzung für ihre Bildung ist die im Zellkern vorhandene DNS. Das DNS-Molekül ist - neben seiner für die Vererbung entscheidenden Fähigkeit zur Selbstverdoppelung - imstande, den Vermittler bei den Vorgängen der Eiweißsynthese, die m-RNS, zu bilden. Diese ist der Träger der genetischen Information für das Protein. Die m-RNS wird durch die Kernporen an den Zelleib, genauer an die Ribosomen, abgegeben. Die DNS bildet außerdem die ribosomale RNS und die für den Transport und die Kopplung der Aminosäuren zu Proteinen wichtige t-RNS. Auch die t-RNS wird in den Zelleib abgegeben. Unter Energieverbrauch wird dort jede spezifische Aminosäure an die ihr zugehörige t-RNS gebunden. Diese entstandene Verbindung wird nun der den Ribosomen anliegenden m-RNS zugeführt. Mit Hilfe eines genetischen Codes, der durch die Reihenfolge der Nucleinbasen im m-RNS-Molekül festgelegt ist, werden die Aminosäuren unter Energieverbrauch aneinandergereiht und so zu den vom jeweiligen m-RNS-Molekül vorbestimmten Protein synthetisiert (7, 11).

D. Bildungsort, Transportweg und Ausschleusung der Pankreassekretenzyme

1. Bildungsort der Sekreteiweiße

Siekewitz und Palade (1960) untersuchten mit Hilfe der

radioaktiv markierten Aminosäure Leucin die Chymotrypsinogensynthese in vivo an Meerschweinchen. Sie fanden, daß die frisch synthetisierten Enzyme anfangs an oder in den Ribosomen des Ergastoplasmas auftreten (12). Später werden diese synthetisierten Enzyme entlang der Membran des netzartigen ERs transportiert und in dessen Zisternen gebracht (13).

In vitro Untersuchungen von Redman, Siekewitz und Palade kommen zu dem gleichen Ergebnis. Sie konnten zeigen, daß die mikrosomale Fraktion von Meerschweinchenpankreas, die hauptsächlich aus Vesikeln besteht und durch Zerschlagung des ER zustande kommt, in der Lage ist, angebotene radioaktiv markierte Aminosäuren in spezifisches Protein, Amylase, aufzubauen. Die Amylase kann anfangs auch hier an den Ribosomen nachgewiesen werden (14). Nach dem Transport in die Zisternen des rauhen ER, der ohne Energie vor sich geht (15), wandert das Sekretprotein - wahrscheinlich infolge von Diffusion - zu denjenigen Zisternen des ER, die in der Nähe des Golgi-Komplexes liegen (16). Sjöstrand (2) hatte angenommen, daß auch der Golgi-Apparat ein Syntheseort der Enzymsekrete sei. Diese Vermutung und auch die Annahme von Straub (17), daß die Mitochondrien an der Synthese der Pankreasenzyme beteiligt seien, werden durch die Befunde von Jamieson und Palade (18) anhand elektronenmikroskopischer Autoradiographie widerlegt.

2. Transportweg der Sekretenzyme

Mit Hilfe elektronenmikroskopischer Autoradiographie mit markierten Aminosäuren konnte an der exokrinen Pankreaszelle des Meerschweinchens (19) festgestellt werden, daß

die Sekrete von dem rauhen ER zu den Kondensationsvakuolen des Golgi-Apparates transportiert werden. Caro und Palade (19) vermuteten, daß der Transport der Enzyme unter Benutzung kleiner glatter Vesikel von-statten ginge, die zu Haufen an der Peripherie des Golgi-Komplexes liegen. Andere Autoren hingegen glaubten (20, 21), die Sekreteiweiße würden vom rauhen ER durch die Matrix des Protoplasmas zu den Zymogengranula oder direkt ins Azinusbinnen gelangen (20). Um die Rolle dieser Vesikel im Transport der Sekreteiweiße zu klären, haben Jamieson und Palade (22) mit Hilfe radioaktiver Markierung der Enzymproteine und nachfolgender Zellfraktionierung belegt, daß die Sekreteiweiße unter Zuhilfenahme kleiner Vesikel von den Zisternen des ER zu den Kondensationsvakuolen transportiert werden. Das macht den vermeintlichen Transportweg des Sekretes durch die Matrix unwahrscheinlich. Sie konnten ebenfalls demonstrieren, daß sich die Eiweiße innerhalb der Vesikel befinden und nicht etwa an deren Membranen angeheftet oder selbst ein Bestandteil der Membranen sind. Außerdem veranschaulichen ihre Ergebnisse, daß es sich bei diesen Proteinen um Sekretproteine handelt und nicht um andere Eiweiße der Zelle. Die genannten glatten Vesikel befinden sich an den zum Teil glatten Membranen des ER, in der Matrix zwischen dem ER und den Kondensationsvakuolen des Golgi-Apparates und außerdem an den Membranen der Kondensationsvakuolen selbst. Sie fungieren wahrscheinlich als pendelnde Transportsysteme (Carrier) zwischen diesen beiden Membransystemen (ER und Golgi-Apparat) (16, 18, 23). Dieser Transportschritt ist aber energieabhängig, wie Jamieson und Palade anhand von Zellfraktionierungen und elektronenmikroskopischer Radio-graphie nachwiesen. Diese Tatsache erklärt auch, daß das

Ergastoplasma und der Golgi-Komplex keine ununterbrochenen Verbindungen in Form von Tubuli haben, denn sonst müßten auch dann Sekreteiweiße langsam in die kondensierenden Vakuolen diffundieren, wenn der energieabhängige Transport durch Antimycin A und Cycloheximide blockiert ist (16). Die geschichteten Zisternen (Sacculi) des Golgi-Apparates spielen wahrscheinlich keine direkte Rolle im Transport und der Kondensation der Sekreteiweiße; in der exokrinen Pankreaszelle der Ratte formen sich jedoch möglicherweise die Kondensationsvakuolen aus den Golgi-Zisternen (18). Die nachfolgende Umwandlung der Kondensationsvakuolen zu Zymogengranula ist anhand von autoradiographischen Beobachtungen demonstriert worden (18). Sie ist nicht energieabhängig von ATP oder anderen energiereichen Verbindungen, die aus der Glykolyse oder der Atmungskette hervorgehen (24). Die Kondensierung geht sicherlich auch nicht - wie von Jamieson und Palade früher angenommen (18) - durch aktive Wasser- und Elektrolytausschleusung in die Zytoplasmamatrix vonstatten. Diese Autoren sind 1971 der Ansicht, daß sich die Sekreteiweiße während ihrer Absonderung in die Kondensationsvakuolen stark zusammenballen, was ihre osmotische Wirksamkeit in den reifen Zymogengranula stark reduziert. Die biochemischen Reaktionen bei diesem Vorgang sind nicht bekannt (24).

3. Ausschleusung der Sekreteiweiße ins Drüsenlumen

Damit der Inhalt der Zymogengranula (sie befinden sich in der apikalen Zellregion) in das Drüsenlumen abgegeben werden kann, lagert sich die Membran (Protein-Lipoid-Lipoid-Protein-System) des Zymogengranulums an die Innen-

fläche des Plasmalemm (ebenfalls P-L-L-P-System). Die das Sekret umscheidende Membran wird nun so in das Plasmalemm eingebaut, daß eine Öffnung nach außen, d.h. zum Drüsenlumen hin, geschaffen wird. Durch diese kann das Sekret austreten (1, 25).

Der Transport, die Konzentrierung und die Ausschleusung der Sekreteiweiße laufen unabhängig von der Enzymsynthese der Azinuszelle ab (24, 26). Dieses konnten Jamieson und Palade zeigen, indem sie die Proteinbiosynthese mit Cyclohexidin hemmten (26). Außerdem kommen sie zu der Ansicht, daß die Synthese der sogenannten spezifischen Nicht-Sekretproteine (das sind die Membranproteine der in den Transport verwickelten Strukturen) nicht fortlaufend vonstatten gehen muß, sondern daß die Azinuszelle ihre Intrazellulärmembranen wiederholt verwendet (24). Amsterdam, Ohad und Schramm (27) nehmen an, daß sich nach dem Verschmelzen der Zymogengranula mit der Zellmembran kleine Vesikel von der Zelloberfläche abknospen und deren Membranen so wieder zum Transport bereit stehen. Auf alle Fälle (24) muß es einen Mechanismus geben, der die Zunahme an Zellmembrananteilen (Plasmalemm) bzw. die Abnahme der Membrananteile des Golgi-Apparates während der Sekretausschleusung ausgleicht.

E. Wirkung von Atropin

Atropin ist ein direktes Parasympatholytikum, das heißt es reagiert selbst mit dem Rezeptor. Der Rezeptor ist irgendein molekularer Reaktionspartner, mit dem Atropin eine chemische Bindung eingeht. Das Atropin hat einen postganglionären Angriffspunkt zwischen parasympathischem Nervenende und Erfolgsorgan. Atropin konkurriert mit

Acetylcholin am Rezeptor (kompetetive Hemmung). Es ist somit ein Antagonist zu Acetylcholin wie auch zu anderen Parasympathomimetika. Atropin blockiert damit die erregende Wirkung des Acetylcholin. Eine Beeinträchtigung der Acetylcholinwirkung an den ganglionären Synapsen und muskulären Endplatten findet nicht statt (28). Atropin vermindert sehr stark die Sekretion von enzymhaltigem Pankreassaft, welche durch vagale Stimulation hervorgerufen wird (29, 30).

In dieser Arbeit sollen atropinabhängige Veränderungen an den Strukturen der Azinuszelle beobachtet werden, die an der Bildung, am Transport und an der Ausschleusung von Pankreasenzym beteiligt sind.

Material und Methode

Atropinsulfat wurde 200 g schweren Ratten der Rasse Sprague Dawley mit der Dosis 500 mg/kg (= 100 mg/Ratte) sowie 200 mg/kg (= 40 mg/Ratte) intraperitoneal injiziert (31).

Die Tiere wurden nach 1 bzw. nach 3 Stunden äthernarkotisiert und getötet; eine unbehandelte Ratte diente zur Kontrolle.

Für die elektronenmikroskopischen Untersuchungen wurde Material aus dem Pankreas entnommen. Dieses Material wurde folgendermaßen weiterbehandelt:

- a) Fixierung in Karnowski modifiziert (3 %-iger Glutaraldehyd, 3 %-iger Paraformaldehyd und Natrium-Cacodylatpuffer. Auf 100 ml dieser Lösung 50 mg $\text{CaCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$), Nachfixierung mit 1 %-igem OsO_4 und Cacodylatpuffer (pH 7,2).
- b) Die entnommenen Pankreasgewebe wurden in aufsteigender Acetonreihe entwässert und in Mikropal eingebettet.
- c) Zur Orientierung im Block wurden mit dem Reichert Mikrotom Semidickschnitte (0,5 bis 1 μ) hergestellt und anschließend mit alkalischer Giemsa-Lösung gefärbt. Dünnschnitte wurden mit dem LBK-Ultratom III angefertigt, auf sogenannten Lochblenden aufgefangen und mit Uranylacetat und Bleicitrat nach Reynolds nachkontrastiert.

- d) Die elektronenoptische Untersuchung erfolgte mit Siemens-Elmiskopen I und I_a, bei einer Strahlspannung von 80 KV und Primärvergrößerung zwischen 10.000 und 30.000. Die Auswertung wurde bei 3,5-facher Nachvergrößerung auf Papier vorgenommen.

Befunde

Die verabreichten Dosen von Atropin waren unterschiedlich. Die Dosis von 500 mg/kg bei einer Wirkung von 1 Stunde ist eine subletale Dosis. Die Gabe von 200 mg/kg bei einer Wirkung von 3 Stunden ist ebenfalls eine sehr hohe Dosis. Im elektronenmikroskopischen Bild sieht man bei beiden Dosen gleiche Veränderungen. Deshalb soll hier die Wirkung bei beiden Dosen gleichzeitig behandelt werden.

Die Zellbasis zeigt einen Kern, dessen Oberfläche stark wellenförmig konturiert ist. Der Durchmesser des Kerns liegt bei $3,4 \mu$. Das Endoplasmatische Retikulum füllt den größten Teil der Zellbasis aus. Wegen der basophilen Anfärbung der zahlreichen Ribosomen in der Lichtmikroskopie wurde es als Ergastoplasma bezeichnet, weil hier die Sekretbildung vor sich geht. Dieses ER ist sehr enggestellt, so daß das Lumen häufig nicht sichtbar ist. Nur einige Stellen zeigen ein erweitertes Lumen, das vesikelförmig auftritt. Diese Erweiterungen haben eine Größe von maximal 300 nm. Sie sind deshalb lichtmikroskopisch nicht sichtbar. Die Ribosomen des ER haben eine normale Größe von $150 \text{ \AA}$. Die Golgizone liegt zwischen dem ER und ist dem Kern benachbart. In Abb. 1 sind mehrere Golgizonen vorhanden. Sie bestehen aus Bläschen von $600 \text{ \AA}$ und Tubuli von $3000 \text{ \AA}$. Das Lumen dieser beiden Golgikomponenten ist erweitert, aber elektronenoptisch leer.

An einigen wenigen Stellen treten in der Zellbasis noch Kondensationsvakuolen auf. Ihre Größe schwankt zwischen $0,7$ und $1,4 \mu$. Sie sind von einer Membran umgeben und sind elektronenoptisch weniger dicht als die in normalen

Zellen auftretenden Kondensationsvakuolen. Ihr Inhalt ist nicht homogen; es fallen hellere und dunklere Bezirke in ihnen auf. Die Mitochondrien in der Zellbasis sind vom Cristatyp und zeigen eine normale Dichte und Größe. In der Zellmitte (s. Abb. 2) liegen noch wenige Kondensationsvakuolen inmitten des rauhen Endoplasmatischen Retikulums. Daneben treten hier Einschlüsse auf, die man als Zytolysosomen bezeichnen kann. Von einer Doppelmembran umgeben liegen im Innern dieser Einschlüsse verschiedene Komponenten. Die Größe der Zytolysosomen schwankt erheblich. In der Abb. 2, links unten, beträgt der Durchmesser $1,3\mu$. Im Innern dieses Einschlusses liegt eine membranumgebene Kondensationsvakuole mit einer Größe von $0,6\mu$. Außerdem befindet sich darin eine gewundene Kette von Ribosomen, die von einer besonderen Membran umgeben ist. Eine weitere Vakuole enthält stark gewundene Membranen in ihrem Innern. Ein kleinerer Einschuß, eine Art Granulum, ist rund, elektronenoptisch dicht und wird von mehreren Membranen umgeben. Zwischen den beschriebenen Komponenten des Zytolysosomen liegen amorphe Teile, die verschieden elektronendicht sind. Andere Zytolysosomen enthalten Membranen, welche als Wirbel auftreten. Diese sekundären Lysosomen sind elektronenoptisch heller. Die amorphe Substanz hat in ihnen erheblich abgenommen, und sie zeigen weniger eingeschlossene Komponenten.

Die Mitochondrien (s. Abb. 3) sind verändert. Sie sind weniger elektronendicht und nur ein Teil ihrer Cristae sind noch sichtbar. Dagegen findet man in ihnen vermehrt Bläschen und Tubuli.

In der Zellapex, in der Nähe des Azinuslumens, liegen verschiedene Kondensationsvakuolen von $0,6\mu$ Durchmesser (s. Abb. 4). Sie sind wenig elektronendicht und zeigen nur

an manchen Stellen einen dunkleren Inhalt. Die Umwandlung der Kondensationsvakuolen zu Zymogengranula hat nicht stattgefunden. Zwischen ihnen liegt enggestelltes rauhes Endoplasmatisches Retikulum. Eine dieser Vakuolen ist mit der Membran des Drüsenlumens verschmolzen. Ihr Inhalt tritt ins Lumen aus, wo schon mehr Sekret vorhanden ist. Dieses Sekret schiebt sich zwischen die ins Azinusbinnenlumen hineinragenden Mikrovilli. Die Mikrovilli sind teils längs und teils quer getroffen.

Diskussion

Atropin, in einer subletalen und einer hohen Dosis intraperitoneal injiziert, bewirkt für beide Dosen praktisch gleiche Veränderungen an den exokrinen Pankreaszellen. Das rauhe Endoplasmatische Retikulum erscheint in allen Aufnahmen enggestellt, mit einer Weite der Zisternen von weniger als 400 Å. Lediglich an wenigen Stellen ist das Lumen des ER vesiculär bis zu maximal 300 nm weit und läßt ein wenig flockigen Inhalt erkennen. Daraus kann man schließen, daß eine geringe basale Funktion des Ergastoplasmas noch erhalten bleibt. Das exokrine Pankreassekret liegt in den membranumgebenen Kondensationsvakuolen. Die endgültige Kondensation dieser Vakuolen zu reifen Zymogengranula findet aber nicht statt. Vielmehr findet man noch einen Abbau der intrazellulären Strukturen und des gebildeten Sekretes in sogenannten Zytolysosomen. In diesen Zellorganellen liegt Endoplasmatisches Retikulum in verschiedenen Abbaustufen, außerdem Mitochondrien und Kondensationsvakuolen.

Das Atropin bewirkt also eine Verminderung der Bildung des exokrinen Pankreassekretes am Biosyntheseort. Eine geringe basale Sekretproduktion kann es jedoch nicht unterdrücken. Dazu verursacht Atropin eine weitere Verminderung des schon gebildeten Sekretes durch lysosomale Inkorporation der Kondensationsvakuolen und außerdem die vollständige Unterdrückung der Umwandlung von Kondensationsvakuolen zu Zymogengranula.

Smith und Farquhar (1966) haben einen ähnlichen Vorgang bei der Produktion von Laktationshormon (Prolaktin = LTH) in manchen basophilen Zellen des Hypophysenvorderlappens beschrieben (32). Wenn ausgetragene Rattenjungen von ihren säugenden Müttern getrennt werden, erfolgt daraufhin in diesen basophilen Zellen des Hypophysenvorderlappens der Mutter eine Hemmung der Prolaktinproduktion. Entsprechend den durch Atropin bewirkten Veränderungen in der exokrinen Pankreaszelle wird auch bei dieser Hemmung nicht nur weniger Hormon durch Engerstellung des ER produziert, sondern außerdem werden auch hier rauhes ER und Sekretgranula in Zytolysosomen inkorporiert und autolytisch vernichtet. Das Laktationshormon Prolaktin ist ein Polypeptid und hat also wie die Sekretenzyme des exokrinen Pankreas einen Eiweißcharakter.

Mit den Ergebnissen von Smith und Farquhar (32) und den vorliegenden Beobachtungen am exokrinen Pankreasgewebe kann man meiner Ansicht nach feststellen, daß es neben der normalen Sekretausschleusung nach außen (das heißt neben der Prolaktinsekretion ins Kapillarlumen und neben der Pankreassekretabgabe ins Azinusbinnenlumen) eine quasi-Abgabe gebildeten Drüsensekretes nach innen und damit zur Vernichtung gibt. Diese Sekretabgabe nach innen (das heißt die Inkorporation des Sekretes in die Zytolysosomen) hat jedoch in beiden Fällen eine Hemmung der Drüsentätigkeit zur Voraussetzung. Die Vernichtung des Sekretes im Zellinneren der basophilen Hypophysenvorderlappenzellen stellt allerdings einen physiologischen Vorgang innerhalb eines Regelmechanismus dar. Hier entfällt der Reiz des Säugens bei der Mutter und führt letzten Endes zum Stillstand der Produktion von Laktationshormon. Die beschriebene Vernichtung

des Sekretes in der Azinuszelle des exokrinen Pankreas ist dagegen durch Applikation eines Pharmakons provoziert und daher kein physiologischer Vorgang innerhalb eines Regelmechanismus.

Die bei Hemmung durch Atropin in den Azinuszellen des exokrinen Pankreas häufig auftretenden Zytolysosomen ähneln morphologisch den Phagolysosomen der Mikro- (z.B. neutrophiler Granulozyt) oder Makrophagen (z.B. Monozyt, Uferzelle). Bei den dann inkorporierten Strukturen in den Zytolysosomen handelt es sich allerdings um endogenes, bei dem Inhalt der Phagolysosomen um exogenes Material.

Die Wirkung des Atropin kann darauf beruhen, daß das Atropin bei dem biochemischen Vorgang der Erregungsübertragung vom Vagusnerven auf die Azinuszelle an die Stelle von Acetylcholin tritt (Kompetitive Hemmung). Damit läßt es die normale Transmittersubstanz des Vagus nicht zum Zuge kommen.

Es erscheint mir unwahrscheinlich, daß neben der Sekret-enzym-synthese bis zur Bildung der Zymogengranula auch die Synthese lysosomaler Enzyme bis zur Bildung der primären Lysosomen durch Atropin gehemmt werden soll. Die Bildung der Fermente der Lysosomen, die durch ihren Gehalt an sauren Phosphatasen gekennzeichnet sind (33), geht nach Ansicht Novikoffs (34) an membrangebundene Polysomen von-statten. Die primären Lysosomen werden, so Novikoff, vom Golgikomplex oder vom GERL, einem dem Golgikomplex anlie-genden Bezirk des glatten ER, gespeichert und mit Membranen versehen. Nach dem vermehrten Auftreten von sekundären Lysosomen (= Zytolysosomen) in den erhaltenen Aufnahmen zu

urteilen, dürfte die Synthese lysosomaler Enzyme und die Bildung primärer Lysosomen nach Atropingabe in den exokrinen Pankreaszellen eher vermehrt sein. Vielleicht sind die noch hier manchmal vorhandenen Erweiterungen des ER ein Bildungsort lysosomaler Enzyme.

Zusammenfassung

Die Auswirkungen von Atropin in der subletalen Dosis von 500 mg/kg bei einer Wirkung von 1 Stunde und von 200 mg/kg bei einer Wirkung von 3 Stunden auf das exokrine Pankreasgewebe der Ratte wurde elektronenoptisch untersucht. Die auf die unterschiedlichen Dosen und deren verschieden lange Einwirkzeiten hin erhaltenen morphologischen Veränderungen waren für beide Fälle gleich. Die in den elektronenmikroskopischen Aufnahmen anzutreffenden Zellkerne haben häufig eine wellenförmig konturierte Oberfläche. Das rauhe Endoplasmatische Retikulum ist in allen Aufnahmen enggestellt. Die zisternalen Zwischenräume des ER sind teilweise nicht auszumachen, so daß das Ergastoplasma hier noch bei einer Vergrößerung von 1 : 56.000 in Form ungeordneter, dicht gepackter Ribosomen erscheint. An manchen Stellen ist allerdings ein vesikelförmiges, bis zu maximal 300 nm erweitertes zisternales Lumen erhalten. Dieses hat einen elektronenoptisch wenig dichten Inhalt. Als Ausdruck der Sekretionshemmung durch Atropin treten nur wenige Kondensationsvakuolen auf. Sie haben ein inhomogenes, fleckiges Aussehen. Ihr Durchmesser schwankt zwischen 0,6 und 1,4 μ . In der Zellapex tritt das Sekret nicht in Form von Zymogengranula auf. Die Kondensation des Sekretes zum reifen Sekretgranulum ist also unter Atropineinwirkung gehemmt.

Als auffälligster Befund imponiert das häufige Auftreten von Zytolysosomen. In diesen sekundären Lysosomen sind Mitochondrien, rauhes Endoplasmatisches Retikulum und gebildetes Sekret in Form von Kondensationsvakuolen inkorpo-

riert. Daneben enthalten die Zytolysosomen amorphe, elektronenoptisch verschieden dichte Einschlüsse. Unter Atropinwirkung sind auch die Mitochondrien in den Azinuszellen verändert. Mit abnehmenden Cristae treten häufig Bläschen und Tubuli in ihnen auf.

B I L D M A T E R I A L

Abb. 1 : Exokrines Pankreas 1 Stunde nach Gabe
von 500 mg/kg Atropin intraperitoneal

Der Kern (K) der Azinuszelle ist wellenförmig konturiert. Die Golgizonen (G) bestehen aus Bläschen und Tubuli und sind elektronenoptisch leer. Das rauhe Endoplasmatische Retikulum ist enggestellt , zum Teil noch vesikelförmig erweitert . Die Kondensationsvakuolen (Ko) zeigen einen inhomogenen Inhalt.

Vergrößerung 1 : 35.000

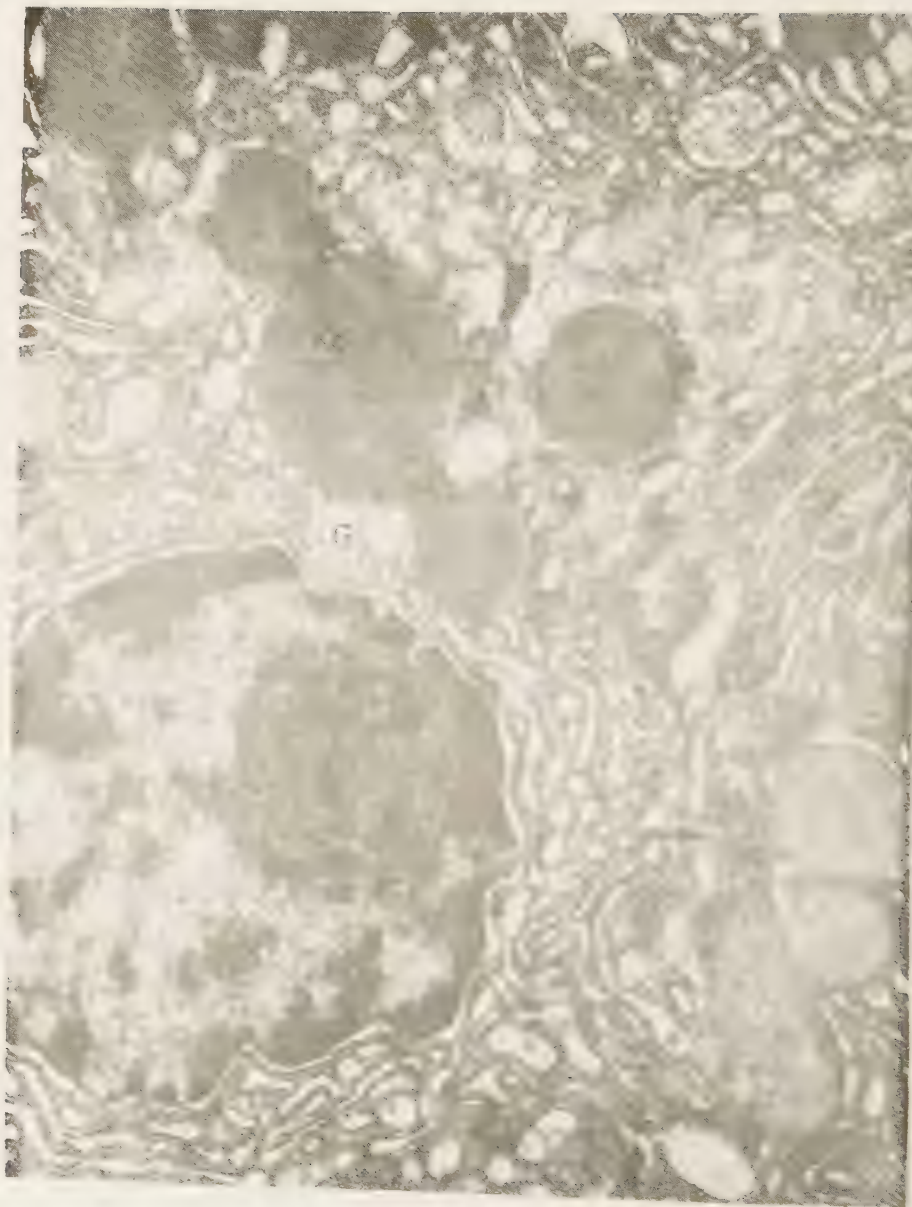


Abb. 1

Abb. 2 : Exokrines Pankreas 3 Stunden nach Gabe
von 200 mg/kg Atropin intraperitoneal

Enggestelltes rauhes Endoplasmatisches
Retikulum, dessen zisternale Zwischen-
räume zum Teil nicht erkenntlich
sind  . An anderen Stellen ist
das ER vesikelförmig erweitert  .
Zytolysosomen (Zy) mit verschiedenen
inkorporierten Komponenten: Anteile von
rauhem ER (ER), Kondensationsvakuolen (Ko),
elektronenoptisch dichtere Granula (Gr)
und amorphe Substanz (AS).

Vergrößerung 1 : 56.000

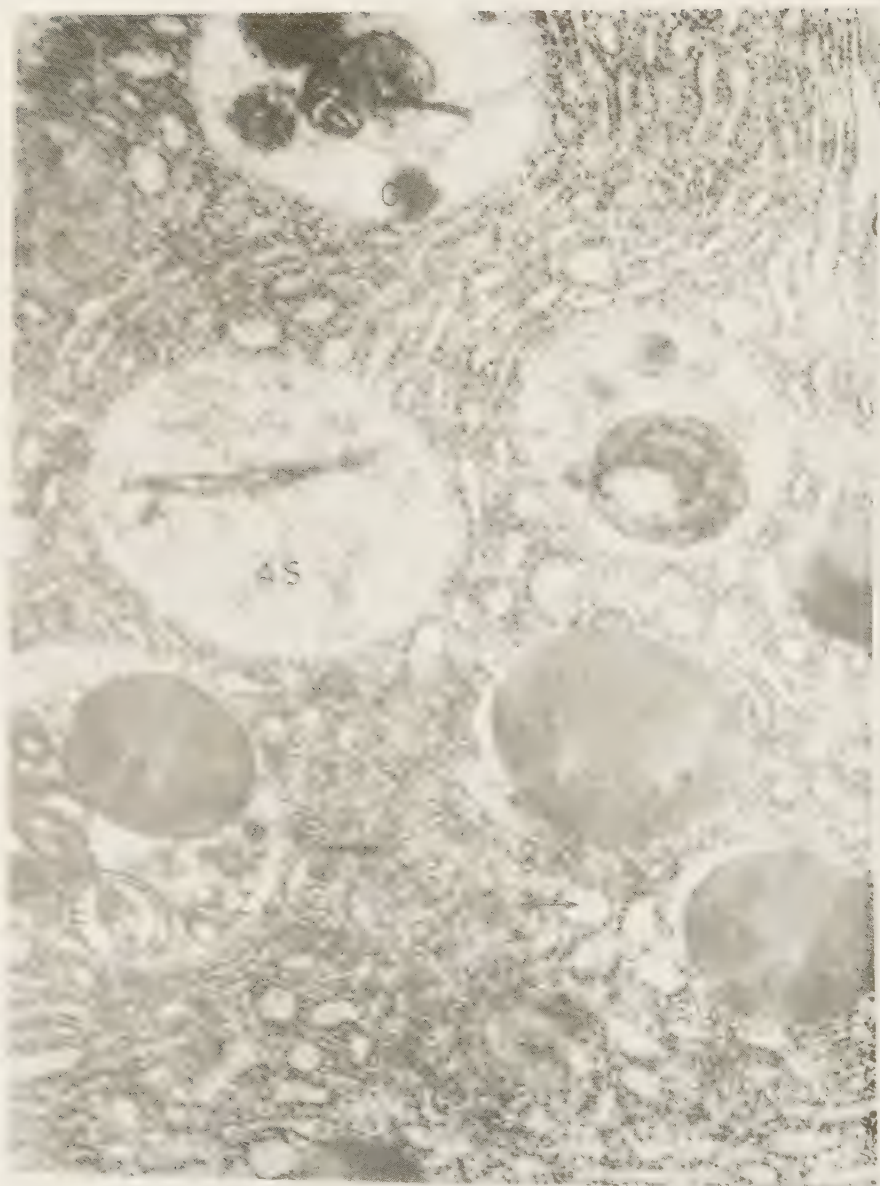


Abb. 2

Abb. 3 : Exokrines Pankreas 3 Stunden nach Gabe
von 200 mg/kg Atropin intraperitoneal

Enggestelltes rauhes Endoplasmatisches
Retikulum, dessen zisternale Zwischen-
räume teilweise nicht sichtbar sind ➡ .
Mitochondrien (M) mit Tubuli und Bläschen.
Ein Zytolysosom (Zy) mit einem elektronen-
optisch dichteren Granulum (Gr), membran-
haltigem Material (mM) und elektronenoptisch
heller amorpher Substanz (AS).

Vergrößerung 1 : 56.000



Abb. 3

0.5 μ

Abb. 4 : Exokrines Pankreas 1 Stunde nach Gabe
von 500 mg/kg Atropin intraperitoneal

Ein Azinusbogen (L) mit den im Schnitt
längs und quer getroffenen Mikrovilli (Mi)
der angrenzenden Zellen. Es sind keine
reifen Sekretgranula vorhanden, sondern
nur mehrere Kondensationsvakuolen (Ko),
die zum Teil dunklere Flecken auf-
weisen  . Im Azinusbogen liegt
elektronenoptisch wenig dichtes
Sekret (S).

Vergrößerung 1 : 70.000



0,5 μ

Abb. 4

Literaturverzeichnis

- (1) Leonhardt, H.: Histologie und Zytologie der Menschlichen, Thieme Stuttgart, 1969
- (2) Sjöstrand, F.S.: The fine structure of the exocrine pancreas cells. Ciba foundation symposium on - The exocrine pancreas - J. and A. Churchill LTD, London 1971
- (3) Bencosme, S.A. und Lechago, J.: Functional anatomy of the pancreas. Ciba foundation symposium on - The exocrine pancreas -. J. and A. Churchill LTD, London 1971
- (4) Siegenthaler, W.: Klin. Pathophysiologie, Thieme Stuttgart 1973
- (5) Documenta Geigy: Wissenschaftliche Tabellen, Geigy Pharmazeutika Wehr Baden, 1968
- (6) Harper, A.A.: Hormonal control of pancreatic secretion, Handbook of physiology, section 6, Vol. 2, American physiological society, 1967
- (7) Rapoport, S.M.: Medizinische Biochemie, VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin 1969
- (8) Grossmann, M.J.: Control of pancreatic secretion. Ciba foundation symposium on - The exocrine pancreas - J. and A. Churchill LTD, London 1971

- (9) Keidel, W.: Lehrbuch der Physiologie,
Thieme Stuttgart 1970
- (10) Thomas, J.E.: Neural regulation of pancreatic
secretion, Handbook of Physiology,
section 6, Vol. 2, American
physiology society 1967
- (11) Karlson, P.: Lehrbuch der Biochemie,
Thieme Stuttgart 1970
- (12) Siekewitz, P. und
Palade, G.E.: A cytochemical study of the pancreas
of the guinea pig. J. Biophysic.
and Biochem., Cytol., 7: 619, 1960
- (13) Redman, C.M. und
Sabatini, D.D.: Vectorial discharge of peptides
released by puromycin from attached
ribosomes. Proc. Natl. Acad. Sci. 56:
608, 1966
- (14) Redman, C.M.,
Siekewitz, P. und
Palade, G.E.: Synthesis and transfer of amylase in
pigeon pancreatic microsomes.
J. of Biol. Chemistry 241: 1150, 1966
- (15) Redman, C.M.: Studies on the transfer of incomplete
polypeptide chains across rat liver
microsomes membranes in vitro.
J. of Biol. Chem. 242: 761, 1967

- (16) Jamieson, J.D. und
Palade, G.E.: Intracellular transport of secretory
proteins in the pancreatic exocrine
cell. IV. Metabolic requirements.
J. of Cell. Biol. 39: 589, 1968
- (17) Staub, F.D.: Formation of amylase in the pancreas.
Symposia of the Society for
Experimental Biology 12: 176, 1958
- (18) Jamieson, J.D. und
Palade, G.E.: Intracellular transport of the
secretory protein in the pancreatic
exocrine cell. II. Transport to
condensing vacuoles and zymogen
granules. J. of Cell Biol. 34: 597,
1967
- (19) Caro, L.G. und
Palade, G.E.: Protein synthesis, storage, and
discharge in the pancreatic exocrine
cell. J. of Cell Biol. 20: 473, 1964
- (20) Redman, C.M. und
Hokin, L.E.: Phospholipide turnover in microsomal
membranes of the pancreas during
enzyme secretion. J. of Biophys.
Biochem. Cytol. 6: 207, 1959
- (21) Morris, A.J. und
Dickman, S.R.: Biosynthesis of ribonuclease in mouse
pancreas. J. of Biol. Chem. 235: 1404,
1960

- (22) Jamieson, J.P. und
Palade, G.E.: Intracellular transport of secretory
proteins in the pancreatic exocrine
cell. I. Role of the peripheral
elements of the Golgi Complex.
J. of Cell Biol. 34: 577, 1967
- (23) Hokin, L.E.: The role of phospholipids in enzyme
secretion in the exocrine pancreas.
Ciba foundation symposium on - The
exocrine pancreas -.
J. and A. Churchill, London 1971
- (24) Jamieson, J.D. und
Palade, G.E.: Condensing vacuole conversion and
zymogen granule discharge in
pancreatic exocrine cells: metabolic
studies.
J. of Cell Biol. 48: 503, 1971
- (25) Palade, G.E.: Functional changes in the structure
of cell components. In: Subcellular
particles, ed. by Teru Hayashi,
New York, 1959
- (26) Jamieson, J.D. und
Palade, G.E.: Intracellular transport of secretory
proteins in the pancreatic exocrine
cell. III. Dissociation of intra-
cellular transport from protein
sythesis. J. of Cell Biol. 39: 580,
1968

- (27) Amsterdam, A.,
Ohad, J. und
Schramm, M.: Dynamic changes in the ultrastructure of the acinar cell of the rat parotid gland during the secretory cycle.
J. of Cell Biol. 41: 735, 1969
- (28) Kuschinsky, G. und
Lüllmann, H.: Lehrbuch der Pharmakologie,
Thieme Stuttgart, 1972
- (29) Comline, R.S.,
Hickson, J.C.D. Nervous tissue in the pancreas of
und Message, M.A.: different species.
J. of Physiol. 170: 47, London 1964
- (30) Hickson, J.C.D.: The effect of stimulation of the
vagus nerves on pancreatic secretion
in the pig.
J. of Physiol. 168: 24, 1963
- (31) Willberg: Die natürliche Resistenz einiger
Tiere dem Atropin gegenüber.
Biochem. Zeitschrift Heft 66: 389,
1914
- (32) Smith, R.E. und
Farquhar, M.G.: Lysosome function in the regulation
of the secretory process in cells
of the anterior pituitary gland.
J. of Cell Biol. 31: 319, 1966

- (33) Duve, de C.: Lysosomes, a new group of cytoplasmatic particles. In: Subcellular particles, ed. by Teru Hayashi, Ronald Press Company, New York 1959
- (34) Novikoff, A.B.: Lysosomes: a personal account. In: Lysosomes and storage diseases. Ed. by H.G. Hers and F. van Hoof, Academic Press, New York and London, 1973.

Herrn Professor Dr. med. W. Schwarz danke ich
herzlich für die Überlassung des Themas und
für die bereitwillige Hilfe bei der Durchführung
der Arbeit.

Lebenslauf

Am 16. April 1947 wurde ich, Heinrich Müller, als Sohn des Arztes Heinrich Müller und seiner Ehefrau Anna Müller, geb. Müller in Sandhorst/Ostfriesland geboren.

1953 wurde ich in die Volksschule in Wolthusen eingeschult. Ab 1958 besuchte ich das Gymnasium in Leer und später das Pädagogium in Bad Sachsa, wo ich 1967 die Reifeprüfung ablegte. Danach leistete ich meinen 18-monatigen Wehrdienst.

Zum Sommersemester 1969 wurde ich zum Studium an der Freien Universität Berlin zugelassen, an der ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung, die ärztliche Vorprüfung und am 18. Februar 1976 das medizinische Staatsexamen ablegte.

